Zur Kenntnis der 1-Pyridyl-3-methyl-5-pyrazolone

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde,
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Werner Backschat

aus Berlin-Steglitz

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1933
Tag der Promotion: 14. Oktober 1933

1933

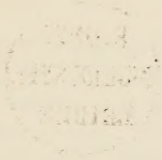
Gebrüder Jänecke, Druck- und Verlagshaus, Hannover

571

Referenten: Prof. Dr. Binz
Prof. Dr. Schlenk

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

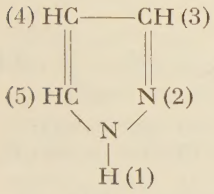


Digitized by the Internet Archive
in 2026

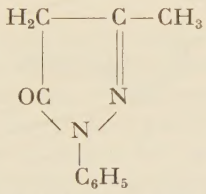
https://archive.org/details/IA41533918_0150

Theoretischer Teil.

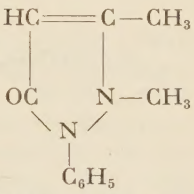
Unter den zahlreich dargestellten Abkömmlingen des Pyrazols (I) haben sich nur solche in der Medizin bewährt, die sich vom 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon[1]) (II) ableiten. Diese Verbindung selbst erwies



I



II



III

sich als physiologisch kaum wirksam[2]), ihr Methylierungsprodukt III hingegen, das Antipyrin[3]), ist eines der wichtigsten Fiebermittel. Weitere wichtige Heilstoffe werden aus 4-Aminoantipyrin dargestellt durch Methylierung (Pyramidon[4])), Umsetzung mit Formaldehydbisulfit oder Formaldehydsulfoxylat (Melubrin[5]), Novalgin[6])).

Im Rahmen der von A. Binz[7]) aufgestellten Arbeitshypothese, nach welcher eine Verstärkung der physiologischen Wirkung von Benzolderivaten dann denkbar ist, wenn der Benzolkern durch heterozyklische, insbesondere stickstoffhaltige Ringsysteme ersetzt wird,

---

[1]) Knorr, B. **16,** 2597 (1883); B. **17,** 546, 3032 (1884); A. **238,** 137 (1887).

[2]) S. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese, Berlin (Springer) 1927, S. 235.

[3]) Knorr, B. **17,** 549, 2037 (1884); A. **238,** 202 (1887). Betainformel: E. v. Meyer, J. pr. **54,** 214 (1896).

[4]) Knorr und Stolz, A. **293,** 66 (1896); DRP. 90959 (Friedl. IV, 1194); DRP. 360423 (Friedl. XIV, 1251).

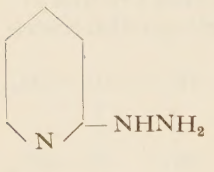
[5]) DRP. 254711 (Friedl. XI, 915); Rabow, Chem.-Ztg. **37,** 488 (1913).

[6]) DRP. 467627 (Friedl. XVI, 2447); C. **1921, IV,** 1076.

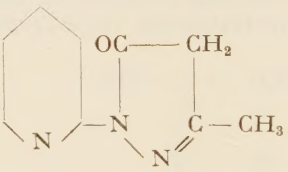
[7]) A. **453,** 238 (1927); Z. f. ang. Ch. **43,** 452 (1930).

erhob sich die Frage, ob beim Austausch des Benzolrings in den Abkömmlingen des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons gegen den Pyridinring Verbindungen mit gesteigerter physiologischer Wirksamkeit entstehen. Antipyretische Eigenschaften konnten von den Pyridylpyrazolonen vielleicht deshalb erwartet werden, weil das Chinin, das bekanntlich einen Pyridinring (in Form von Chinolin) enthält, ein sehr wirksames Fiebermittel ist.

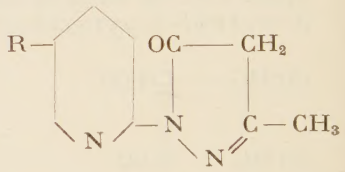
In der Literatur sind bereits einige Pyridylpyrazolone beschrieben. Fargher und Furness[8]) stellten durch Umsetzung von 2-Chlorpyridin mit Hydrazinhydrat 2-Hydrazinopyridin (IV) her und daraus durch Kondensation mit Azetessigester 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (V). Ein Nitroderivat dieses Pyrazolons,



IV

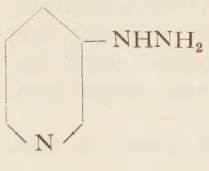


V

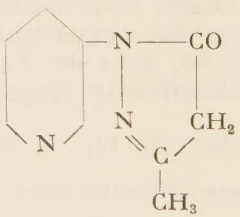


VI R $= NO_2$
VII R $= AsO_3H_2$

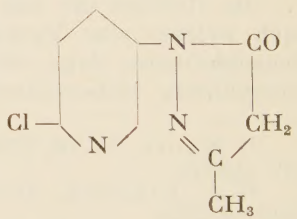
das 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (VI), erhält man durch Umsetzung des nach Räth aus 2-Chlor-5-nitropyridin und Hydrazinhydrat hergestellten 2-Hydrazino-5-nitropyridins mit Azetessigester[9]). Dementsprechend wurde von Binz, Räth und Gante[10]) aus 2-Hydrazinopyridin-5-arsinsäure und Azetessigester das 1-(5′-Arsinsäure-pyridyl-2′-)3-methyl-5-pyrazolon (VII) dargestellt. 3-Hydrazinopyridin (VIII) bekommt man nach



VIII



IX



X

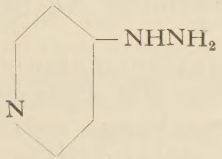
---

[8]) Journ. Chem. Soc. **107,** 691 (1915) (C. 1915, II, 412), s. auch DRP. 406212 (Friedl. XIV, 1255).

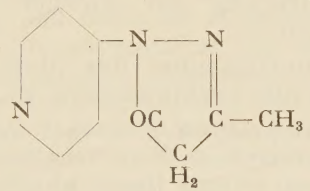
[9]) Diss. Schiffmann, Berlin 1925; A. **486,** 95 (1931); C. 1927, I, 183; C. 1928, I, 2312 (Friedl. XVI[2], 2444).

[10]) A. **467,** 11 (1928).

Räth[11]) bei der Reduktion von diazotiertem 3-Aminopyridin mit Zinnchlorür. Es liefert mit Azetessigester 1-(Pyridyl-3')-3-methyl-5-pyrazolon (IX)[12]). Ein Abkömmling von VIII ist das 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X), aus 2-Chlor-5-nitropyridin über 2-Chlor-5-aminopyridin und 2-Chlor-5-hydrazinopyridin hergestellt[13]). Schließlich erhielten E. Koenigs und Mitarbeiter[14]) 4-Hydrazinopyridin (XI) aus 4-Chlorpyridin und Hydra-



XI



XII

zinhydrat und 1-(Pyridyl-4')-3-methyl-5-pyrazolon (XII) durch Kondensation von 4-Hydrazinopyridin mit Azetessigester.

Ueber die Darstellung von Pyridinverbindungen, die dem Antipyrin entsprechen und durch Methylierung von Pyridylpyrazolonen erhalten werden, finden sich in der Literatur nur die Angaben, daß 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon (VI), eine Verbindung vom Schmelzpunkt 172—173° und 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-methyl-5-pyrazolon) (X) eine Substanz vom Schmelzpunkt 135° liefert. Die durch Methylierung von VI erhaltene Verbindung soll wie das Antipyrin die eingeführte Methylgruppe in 2-Stellung des Pyrazolringes tragen. Im zweiten Falle ist über den Sitz der Methylgruppe nichts ausgesagt.

Da man nicht annehmen kann, daß die Methylierungen lediglich im Sinne der Bildung eines einzigen Reaktionsproduktes verlaufen, sondern da die Entstehung von Isomeren, vielleicht auch von Homologen, erwartet werden muß[16]), schien eine eingehende chemische Untersuchung der Methylierungsprodukte verschiedener Pyridylpyrazolone und ihr Vergleich im Tierversuch mit den Verbindungen der Benzolreihe erwünscht.

---

[11]) A. **486,** 95 (1931).

[12]) Diss. Hartung, Berlin 1928, S. 31.

[13]) Räth, C. 1927, II, 979; Pieroni und Haupt, C. 1926, I, 672; Pieroni, C. 1927, I, 3003.

[14]) B. **57,** 1179 (1924); B. **59,** 316 (1926).

[15]) Räth und Binz, DRP. 516534 (1931) (Friedl. XVI², 2443); C. 1930, I, 2278.

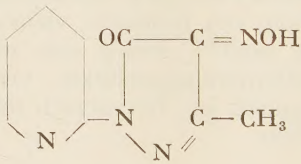
[16]) Vgl. die Methylierung des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons; Knorr, B. **28,** 706 (1895); v. Pechmann, B, **28,** 1626 (1895); Grandmougin, Havas und Guyot, Chem.-Ztg. **37,** 813 (1913).

Es ergeben sich daher folgende Aufgaben:

1. Prüfung des Verhaltens von 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon (V) gegen Methylierungsmittel.
2. Ermittlung der Konstitution der bei der Methylierung von 1-(5'-Nitropyridyl-2'-)3-methyl-5-pyrazolon (VI) und von 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X) erhaltenen Verbindungen und insbesondere Isolierung der hierbei entstehenden Antipyrinanalogen.
3. Ueberführung der dem Antipyrin entsprechenden Pyridinverbindungen in Analoge des Pyramidons.
4. Feststellung etwaiger Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution der dargestellten Verbindungen und ihrer physiologischen Wirkung.

I. Methylierung des 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons (V).

Die Darstellung des 2-Hydrazinopyridins (IV) erfolgte nach Fargher und Furness[17]), aber mit der Abänderung, daß an Stelle von 4 Teilen nur etwa 2½ Teile Hydrazinhydrat auf 1 Teil Chlorpyridin verwendet wurden, die Erhitzungsdauer aber von 4 auf 12 Stunden verlängert wurde. Die Kondensation des Hydrazinopyridins mit Azetessigester geschah in der im DRP. 406212[18]) angegebenen Weise. Das Pyrazolon wurde durch Ueberführung mittels salpetriger Säure in 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-4-isonitroso-5-pyrazolon (XIII) charakterisiert. Im Verhalten gegen salpetrige Säure zeigt sich also



XIII

Analogie zwischen dem 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon (II)[19]) und der Pyridinverbindung V. Die Isonitrosoverbindungen beider Pyrazolone sind gelb und in Wasser schwer löslich.

---

[17]) A. a. O.
[18]) Friedl. XIV, 1255.
[19]) Knorr, A. **238**, 185 (1887).

Hingegen bestand ein merklicher Unterschied zwischen II und V beim Versuch der Methylierung von 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon (V) mittels Dimethylsulfat und wässerigem Aetzkali in methanolischer Lösung nach der von Grandmougin, Havas und Guyot für die Darstellung von Antipyrin angegebenen Methode: statt des erwarteten Methylierungsproduktes wurde ein rotbraunes Oel von unangenehmem Geruch erhalten, das keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Dieses abweichende Verhalten der Pyridinverbindung ist wohl so zu deuten, daß neben der Methylierung am Pyrazolkern eine Anlagerung von Dimethylsulfat an das Stickstoffatom des Pyridinringes erfolgt. Die gebildete Pyridiniumverbindung wird wahrscheinlich durch Alkali unter Aufspaltung des Pyridinkernes zersetzt, ähnlich wie Pyridinium-N-methylhydroxyd beim Erwärmen[20]) und die Anlagerungsprodukte von Nitroarylhalogeniden, Bromcyan u. a. an Pyridin beim Behandeln mit Alkali[21]) unter Ringspaltung zersetzt werden. Hierbei entstehen bekanntlich rot gefärbte Abkömmlinge des Glutakondialdehyds.

War diese Erklärung für das negative Ergebnis der Methylierung mit Dimethylsulfat richtig, so konnte man bei der Einwirkung des Methylierungsmittels ohne Alkali die Bildung einer Pyridiniumverbindung erwarten. Da zur Konstitutionsaufklärung der erwarteten Verbindung das angelagerte Alkylierungsmittel wieder abgespalten werden sollte, wurde Methyljodid verwendet.

Beim Erhitzen des Pyrazolons (V) mit 2 Mol Methyljodid in Methanol im Bombenrohr auf 100° entstand eine farblose kristalline Verbindung der Zusammensetzung $C_{11}H_{14}ON_3J$, die nach folgender Gleichung gebildet sein mußte:

$$C_9H_9ON_3 + 2CH_3J = C_{11}H_{14}ON_3J + HJ$$

Nebenher schienen allerdings andere Reaktionen zu verlaufen, wie die Bildung eines brennbaren Gases und die Ausbeute an der neuen Verbindung von nur etwa 20% der Theorie zeigte.

Die Verbindung $C_{11}H_{14}ON_3J$ muß als Jodmethylat eines monomethylierten 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons aufgefaßt werden. Daß sie nicht ein Jodhydrat eines dimethylierten Pyrazolons ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß beim Erhitzen der Substanz im Vakuum (14 mm) auf 210° Jodmethyl, und nicht Jodwasserstoff, abgespalten wird[22]). Der Nachweis von Jodmethyl erfolgte durch Einleiten des gasförmigen Zersetzungsproduktes in Pyridin, Zersetzung des

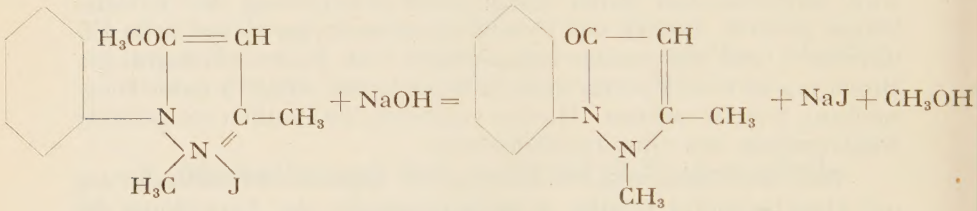
---

[20]) A. W. Hofmann, B. **14**, 1497 (1881).

[21]) S. die Arbeiten von Zincke und von König, Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie (1920), II. Bd., 3. Teil, S. 798.

[22]) Vgl. A. Kaufmann und L. Valette, B. **46**, 54 (1913).

Pyridinjodmethylats mit verdünnter Salpetersäure und Fällung des gebildeten Jodwasserstoffs als Jodsilber. Dagegen zeigte sich verdünnte Kalilauge nach Durchleiten der aus der Schmelze der Verbindung $C_{11}H_{14}ON_3J$ entweichenden Gase jodfrei. Das Jodmethyl kann in der neuen Verbindung entweder am Pyridinstickstoff oder an einem Stickstoffatom des Pyrazolkerns sitzen. Für seine Bindung am Pyridinstickstoff[23]) spricht das Verhalten der Substanz gegen warme verdünnte Laugen, es tritt Zersetzung unter Rotfärbung ein, während Antipyrinpseudojodmethylat (XIV) beim Behandeln mit Alkali Antipyrin gibt[24]):



XIV

Auch bei Anwendung von 1 Mol Jodmethyl auf 1 Mol 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon wurde nur die Verbindung $C_{11}H_{14}ON_3J$ und nicht das Antipyrinanalogon XV erhalten. Dies spricht ebenfalls gegen die Konstitution der jodhaltigen Verbindung als ein der Formel XIV entsprechendes Pseudojodmethylat.

Der beim kurzen Erhitzen des Jodmethylats auf 210° hinterbleibende Rückstand zeigte den Schmelzpunkt 119° und die Zusammensetzung $C_{10}H_{11}ON_3$, ist also entsprechend folgender Gleichung entstanden:

$$C_{11}H_{14}ON_3J = C_{10}H_{11}ON_3 + CH_3J.$$

Er ist demnach ein Monomethylderivat des 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolons. Da der Ersatz eines Wasserstoffs des Pyridinkerns durch Methyl unter den angewandten Bedingungen nicht angenommen werden kann[25]), kommen folgende 3 Formeln[26]) in Betracht:

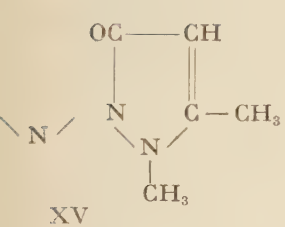
---

[23]) In ähnlicher Weise reagiert nach King (Journ. Chem. Soc. 1932, 2768) 4-Nitro-5-(pyridyl-3′)-pyrazol unter Bildung eines Pyridiniumjodmethylats.

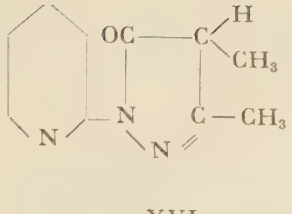
[24]) Vgl. Knorr, A. **293**, 1 (1896).

[25]) Nach Ladenburg (A. **247**, 1 (1888)) und Lange (B. **18**, 3438 (1885)) erhitzt man z. B. Pyridinjodmethylat zur Ueberführung in α- und γ-Pikolin im Bombenrohr auf 300°.

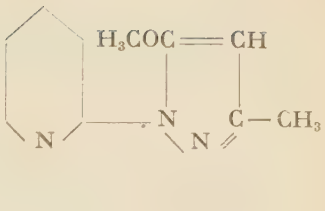
[26]) Vgl. Knorr, B. **28**, 706 (1895).



XV

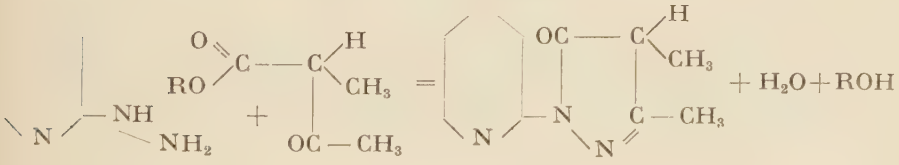


XVI



XVII

Die Verbindung XVI ließ sich, entsprechend der von Knorr[27]) angegebenen Darstellungsweise für 1-Phenyl-3,4-dimethyl-5-pyrazolon, durch Kondensation von 2-Hydrazinopyridin mit Methylazetessigester[28]) gewinnen:



XVI

Der Schmelzpunkt von XVI wurde zu 130° gefunden. Demnach bleiben für das Methylierungsprodukt vom Schmelzpunkt 119° die Formeln XV und XVII übrig. Die leichte Löslichkeit in Wasser (1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon ist wie 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon[29]) in Wasser schwer löslich, 1-Phenyl-3-methyl-5-methoxypyrazol[30]) ist unlöslich in Wasser), die Braunrotfärbung der wässerigen Lösung mit Eisenchlorid, ferner die Bildung einer leuchtend grünen Nitrosoverbindung lassen die Verbindung vom Schmelzpunkt 119° als 1-(Pyridyl-2')-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XV), also als Antipyrinanalogon der Pyridinreihe, erscheinen. Dementsprechend verlief eine Methoxylbestimmung nach Zeisel negativ[31]).

---

[27]) A. **238,** 162 (1887).

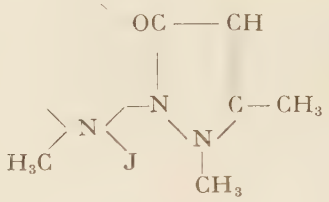
[28]) Hergestellt nach Havas, Grandmougin und Guyot, Chem.-Ztg. **37,** 812 (1913).

[29]) Knorr, B. **16,** 2598 (1883).

[30]) v. Pechmann, B. **28,** 1626 (1895).

[31]) Nach Goldschmiedt, M. **27,** 868 (1906), wird aus Antipyrin bei der Reaktion nach Zeisel Methyljodid nicht gebildet. Ein Kontrollversuch mit Antipyrin verlief erwartungsgemäß negativ (0,1780 g Substanz, 2 Stunden Reaktionsdauer).

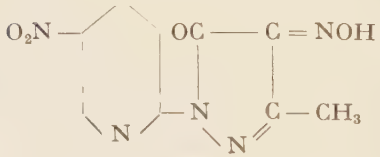
Für die Verbindung $C_{11}H_{14}ON_3J$ ist daher folgende Konstitution (XVIII) anzunehmen:



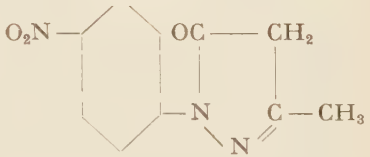
XVIII

II. Abkömmlinge des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons (VI).

1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon (VI) wurde auf die in der Dissertation Schiffmann angegebene Weise durch Kondensation von 2-Hydrazino-5-nitropyridin mit Azetessigester hergestellt. Mit salpetriger Säure bildet das Pyrazolon eine in Wasser unlösliche Isonitrosoverbindung (XIX).



XIX



XX

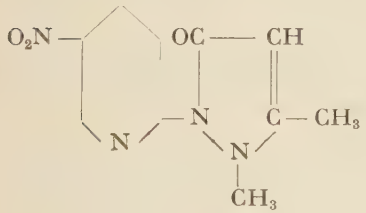
Im Gegensatz zu 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon läßt sich das Nitroderivat VI mittels Dimethylsulfats und wässerigen Aetznatrons in Methanol glatt methylieren. Dieses verschiedene Verhalten der beiden Pyrazolone kann so erklärt werden, daß im Falle der Verbindung VI die negative Nitrogruppe die Basizität des dem Pyridinring angehörenden Stickstoffatoms so weit abschwächt, daß es zur Bildung einer beständigen Dimethylsulfatanlagerungsverbindung nicht mehr befähigt ist, während beim nicht nitrierten 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon die intermediäre Bildung einer Pyridiniumverbindung bei Gegenwart von Alkali zur Zerstörung des Moleküls führt. Die Methylierbarkeit des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons scheint auch deshalb überraschend, weil nach Michaelis[32]) die Me-

[32]) A. **378,** 293 (1910).

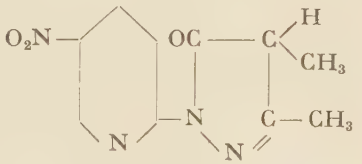
thylierung der entsprechenden Verbindung der Benzolreihe, des 1-(p-Nitrophenyl)-3-methyl-5-pyrazolons (XX), mit Jodmethyl nicht gelingt und mit Dimethylsulfat „nur geringe Mengen" an Methylierungsprodukt liefert.

Obgleich zur Methylierung des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons mehr als die doppelte Menge des theoretisch erforderlichen Dimethylsulfats und Aetznatrons verwandt wurde, konnte lediglich Monomethylierung des Pyrazolons beobachtet werden. Dabei entstanden zwei Verbindungen, beide von der Zusammensetzung $C_{10}H_{10}O_3N_4$, die sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Ligroin trennen ließen und sich durch die Schmelzpunkte 176° und 148° voneinander unterschieden[33]).

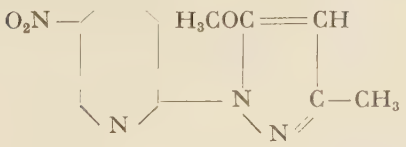
Für die Konstitution der beiden Verbindungen kommen folgende drei Formeln in Betracht:



XXI



XXII



XXIII

1-(5'-Nitropyridyl-2')-3,4-dimethyl-5-pyrazolon(XXII) ließ sich durch Kondensation von 2-Hydrazino-5-nitropyridin mit Methylazetessigester herstellen. Es zeigte den von den Methylierungsprodukten des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons abweichenden Schmelzpunkt 251° und ist außerdem im Gegensatz zu den

[33]) In der Literatur (Räth und Binz, Friedl. XVI², 2443) ist nur ein Methylierungsprodukt vom Schmelzpunkt 172—173° angegeben. Nach privater Mitteilung deuteten allerdings frühere Versuche von Räth auf die Anwesenheit zweier verschiedener Verbindungen, die aber noch nicht analysenrein hergestellt und hinsichtlich ihrer Konstitution aufgeklärt wurden.

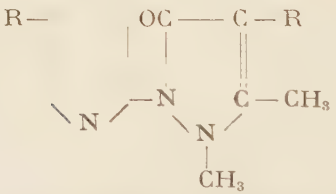
bei 176° und 148° schmelzenden Verbindungen in Alkali löslich. Diese beiden Substanzen müssen also nach XXI und XXIII zusammengesetzt sein.

Nach den Erfahrungen der Antipyrinchemie[34]) durfte angenommen werden, daß der niedriger schmelzenden Verbindung (Schmelzp. 148°) die Formel des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-methoxypyrazols (XXIII), dem höher schmelzenden Methylierungsprodukt (Schmelzp. 176°) die des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-2,3-dimethyl-5-pyrazolons (XXI) zukommt, daß letztere Verbindung also die Konstitution des Antipyrins besitzt und als Nitroderivat von XV aufzufassen ist. Diese Annahme wurde durch folgende Feststellungen bestätigt:

Beim siebenstündigen Erhitzen der bei 148° schmelzenden Substanz (XXIII) im Bombenrohr mit überschüssigem Jodmethyl auf 100° erfolgte Isomerisation zu der bei 176° schmelzenden Verbindung (XXI). In ähnlicher Weise kann bekanntlich[35]) 1-Phenyl-3-methyl-5-methoxypyrazol mittels Jodmethyls zu Antipyrin umgesetzt werden. Durch Anwendung dieses Verfahrens konnte die bei der Methylierung von VI als Hauptausbeute entstehende Verbindung XXIII in die für die folgenden Versuche als Ausgangsmaterial wichtige Verbindung XXI übergeführt werden.

Die Zeiselbestimmung für die Substanz XXI verlief negativ, während die Substanz XXIII 13,39% Methoxyl (ber. 13,25%) ergab. Weiterhin ließ sich die Verbindung XXI wie Antipyrin in eine leuchtend grüne Nitrosoverbindung überführen.

Da das 1-(5'-Nitropyridyl-2')-2, 3-dimethyl-4-nitroso-5-pyrazolon leicht zersetzlich und daher schwer darstellbar ist, wurde zur Gewinnung des 1-(5'-Dimethylaminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolons (XXVII) über die Nitro-



XXIV R $= NO_2$
XXV R $= NH_2$
XXVI R $= N=CH\cdot C_6H_5$
XXVII R $= N(CH_3)_2$

verbindung XXIV gearbeitet. Diese entsteht in guter Ausbeute beim vorsichtigen Erwärmen von XXI mit konz. Salpetersäure[36]).

[34]) Nach Knorr (B. **17**, 549 (1884)) schmilzt Antipyrin bei 113°, während das isomere 1-Phenyl-3-methyl-5-methoxypyrazol (Knorr, B. **18**, 713 (1885)) ein Oel ist.

[35]) Knorr, A. **293**, 1 (1896).

[36]) Vgl. die Nitrierung von Antipyrin: Knorr, A. **238**, 214 (1887).

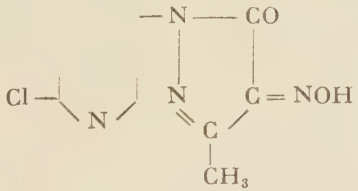
Der Eintritt der Nitrogruppe in die 4-Stellung des Pyrazolkerns ließ sich dadurch beweisen, daß die Lösung von XXIV in Eisessig Brom nicht verbraucht, während Antipyrin schon in der Kälte im Pyrazolkern bromiert wird[37]).

XXIV wurde durch Reduktion mit Zinnchlorür in salzsaurer Lösung oder mit Zink in Essigsäure in 1-(5'-Aminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon (XXV) übergeführt, welches durch Umsetzung mit Benzaldehyd zu 1-(5'-Benzalaminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-benzalamino-5-pyrazolon (XXVI) charakterisiert wurde[38]).

Da die Methylierung von XXV mit Dimethylsulfat und Methyljodid Schwierigkeiten machte[39]), wurde nach DRP. 360423 mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert[40]). Dabei traten vier Methylgruppen ein. Die gebildete Verbindung XXVII ist das Analogon des von Biberfeld[41]) erwähnten 1-(p-Dimethylaminophenyl-)2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolons.

III. Abkömmlinge des 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolons (X).

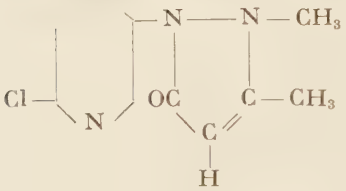
Das aus 2-Chlor-5-hydrazinopyridin und Azetessigester nach Räth[42]) und Pieroni[43]) dargestellte 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X) wurde durch Ueberführung mittels salpetriger Säure in das 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-4-isonitroso-5-pyrazolon (XXVIII) charakterisiert.



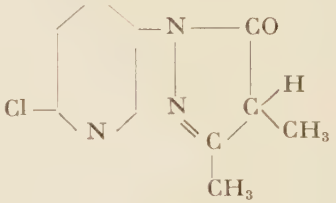
XXVIII

[37]) Knorr, A. **238,** 215 (1887).
[38]) Vgl. Knorr und Stolz, A. **293,** 58 (1896).
[39]) Vgl. die Schwierigkeiten bei der Methylierung von 4-Aminoantipyrin (Friedl. VI, 1139; VII, 633; IX, 962) und von Hydrocuprein, Slotta und Benesch, B. **66,** 360 (1933).
[40]) Friedl. XIV, 1251.
[41]) C. 1908, II, 338.
[42]) C. 1928, II, 1720.
[43]) C. 1927, I, 3003.

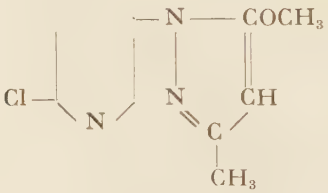
Die Methylierung von X mit Dimethylsulfat und Alkali nach dem Verfahren von Grandmougin, Havas und Guyot[44]) lieferte zwei isomere Verbindungen, die sich durch die Löslichkeiten in Wasser und Ligroin unterschieden und die bei 125° und 145° schmelzen. Im Gegensatz hierzu ist im DRP. 516534[45]) nur ein Methylierungsprodukt vom Schmelzpunkt 135° angegeben. Für die beiden neuen Verbindungen war zwischen folgenden drei Formeln zu unterscheiden:



XXIX



XXX

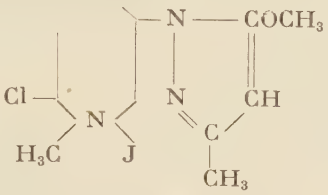


XXXI

Verbindung XXX, 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3,4-dimethyl-5-pyrazolon (Schmelzp. 194°), konnte durch Kondensation von 2-Chlor-5-hydrazinopyridin mit Methylazetessigester gewonnen werden und zeigte sich verschieden von den beiden Verbindungen vom Schmelzpunkt 125° und 145°, für welche demnach die Formeln XXIX und XXXI übrigbleiben. Nach den Erfahrungen der Antipyrinchemie und im Vergleich mit den Verbindungen XXI und XXIII kann angenommen werden, daß der niedriger schmelzenden und in Wasser schwer löslichen Substanz (Schmelzp. 125°) die Formel XXXI, des 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-methoxypyrazols, zukommt. Die Verbindung vom Schmelzpunkt 145° ist demnach als 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXIX), als Antipyrinanalogon, aufzufassen. Hierfür spricht die Wasserlöslichkeit. Nach der Methode von Zeisel konnten in der Verbindung XXXI 13,51 % Methoxyl (ber. 13,88) nachgewiesen werden, während Verbindung XXIX erwartungsgemäß keinen Methoxylgehalt zeigte.

[44]) Chem.-Ztg. **37,** 813 (1913).
[45]) Friedl. XVI², 2443.

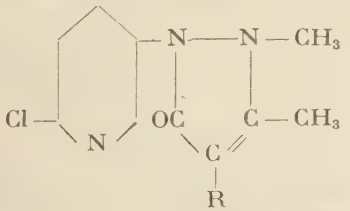
Im Gegensatz zum 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-methoxypyrazol ließ sich Verbindung XXXI beim Erhitzen mit Methyljodid auf 90° nicht zu XXIX isomerisieren. Es wurde ein Jodmethylat erhalten, das wahrscheinlich das Jodmethyl am Pyridinstickstoff enthält (XXXII):



XXXII

Wäre das Jodmethyl am Pyrazolstickstoff 2 gebunden, dann müßte man bei Behandlung mit Alkali Bildung von XXIX erwarten[46]). Dagegen entsteht beim gelinden Erwärmen mit verdünnter Natronlauge ein rotes Oel, was auf Zersetzung des Pyridinkerns hindeutet. Beim Erhitzen im Vakuum zersetzt sich XXXII völlig (im Gegensatz zu XVIII), ohne eine kristalline Verbindung zu hinterlassen. Die Bildung eines Jodmethylats am Pyridinstickstoff steht im Einklang mit der Einwirkung vom Jodmethyl auf 2-Chlorpyridin, wobei die Anlagerung von Jodmethyl aber von einem Austausch des Chloratoms gegen Jod begleitet ist[47]).

Wie Antipyrin und XXI ließ sich XXIX durch Salpetersäure nitrieren zu 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXXIII). Reduktion von XXXIII mit Zink und Essigsäure führte zum 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon (XXXIV), welches mit Benzaldehyd in die Benzalverbindung (XXXV) übergeführt werden konnte.



XXXIII R $-NO_2$
XXXIV R $-NH_2$
XXXV R $-N=CH\cdot C_6H_5$
XXXVI R $-N(CH_3)_2$

Methylierung von XXXIV mit Formaldehyd und Ameisensäure lieferte 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon (XXXVI).

---

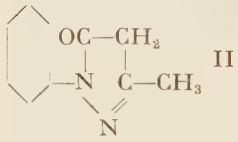
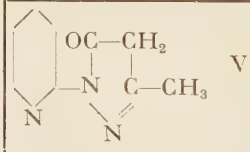
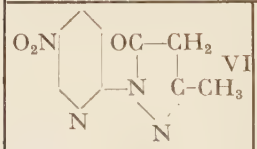
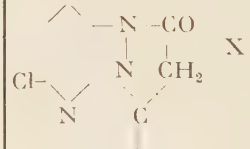
[46]) Vgl. die Ueberführung von Antipyrinpseudojodmethylat in Antipyrin, Knorr, A. **293**, 1 (1896).
[47]) O. Fischer, B. **32**, 1297 (1899).

IV. Ergebnisse der Tierversuche.

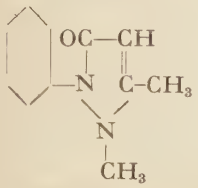
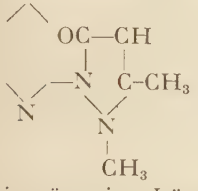
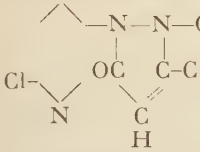
Die physiologische Prüfung[48]) erstreckte sich auf Feststellung der tödlichen und verträglichen Dosen der intravenös injizierten Pyrazolone an weißen Mäusen und der antipyretischen Wirkung im Kaninchenversuch nach künstlicher Fiebererzeugung mit Hilfe der Methode von M. Kiliani[49]). Zum Vergleich wurden Präparate der Benzolreihe herangezogen: 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, Antipyrin und Pyramidon.

Die Ergebnisse sind folgende:

a) Pyrazolone ohne Methylgruppe in 2-Stellung.

Substanz	mg/g Maus intravenös dos. tox.	dos. tol.	Antipyretische Wirkung am Kaninchen nach künstl. Fiebererzeugung
 II gelöst als Monochlorhydrat in H_2O	1.0	0,5	0,3 g/kg per os wirkungslos. 0,5 g/kg per os senken die Temperatur vorübergehend, aber ohne völlige Entfieberung.
 V gelöst als Monochlorhydrat in H_2O	0,25	0,17	0,2 g/kg per os wirkungslos. 0,5 g/kg per os entfiebern völlig, aber nicht anhaltend.
 VI gelöst als Mononatriumsalz in H_2O	0,5	0,33	0,2 g/kg subc. wirken schroff entfiebernd, das Präparat wird aber schlecht vertragen.
 X in CH_3 wässeriger Aufschlämmung	-	—[50])	0,1 g/kg per os wirkungslos. 0,3 g/kg gut wirksam.

b) Pyrazolone mit Methylgruppe in 2-Stellung (Antipyrinreihe).

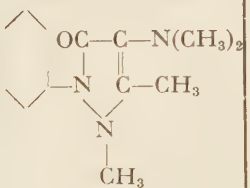
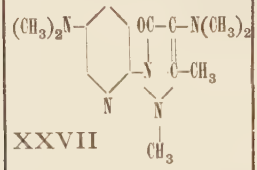
Substanz	mg/g Maus intravenös dos. tox.	dos. tol.	Antipyretische Wirkung am Kaninchen nach künstl. Fiebererzeugung
 III in wässeriger Lösung	1,0	0,71	0,1 g/kg per os unwirksam. 0,2 g/kg per os gut wirksam. 0,3 g/kg per os gut wirksam.
 XV in wässeriger Lösung	1,0	0,5	0,2 g/kg per os unwirksam.
 in wässeriger Lösung XXIX	1,0	0,5	0,3 g/kg per os unwirksam.

[48]) Die Tierversuche wurden in der Chemotherapeutischen Abteilung des Chemischen Instituts der Landw. Hochschule, Berlin, von Frau Gerda Nossak ausgeführt. Ausführlicher wird darüber demnächst von Herrn Dr. Maier-Bode veröffentlicht werden, dem ich für Ueberlassung der Resultate dankbar bin.

[49]) Kiliani, Pharmakologische Wertbestimmung der techn. Fiebermittel, Arch. internacional de pharmacodgn. et de thérapie, **20**, 333 (1910). Siehe Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege (Urban und Schwarzenberg 1911), S. 157.

[50]) Mäuseversuche wurden wegen Unlöslichkeit des Präparates nicht durchgeführt.

c) Pyrazolone mit Methylgruppe in 2-Stellung und Dimethylaminogruppe in 4-Stellung (Pyramidonreihe)[51].

Substanz	mg/g Maus intravenös		Antipyretische Wirkung am Kaninchen nach künstl. Fiebererzeugung
	dos. tox.	dos. tol.	
 in wässeriger Lösung	0,2	0,1	0,01 g/kg per os wirkungslos. 0,05 g/kg per os gut wirksam. 0,1 g/kg per os stark wirksam.
 XXVII in wässeriger Lösung	0,5	0,25	0,05 g/kg per os nicht wirksam.

Die Tabellen zeigen:

1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon (II), das sogenannte „technische Pyrazolon" bewirkt erst bei 0,5 g pro kg Kaninchen eine schwache und vorübergehende Temperatursenkung. Damit steht die Angabe von Fränkel[52] in Uebereinstimmung, daß 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon „keine besondere entfiebernde Wirkung hat". Ersetzt man aber den Benzolring in II durch den Pyridinring (V), so ergibt sich, wie auch im DRP. 406212 angegeben ist[53], eine stärkere antipyretische Wirkung bei Anwendung der gleichen Dosis. Noch besser entfiebernd wirken 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (VI) und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-pyrazolon (X). Demnach besteht die Angabe von Fränkel[54], daß sich Antipyretika nur vom Benzol und vom Chinolin, nicht aber vom Pyridin, ableiten lassen, nicht zu Recht.

---

[51]) 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2, 3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon konnte wegen Substanzmangels nicht geprüft werden.

[52]) Fränkel, Die Arzneimittelsynthese (Bln. 1927), S. 235.

[53]) Friedl. XIV, 1255.

[54]) A. a. O., S. 304.

Bei Antipyrin wirkten 0,2 g pro kg Kaninchen gut entfiebernd[55]). Dagegen senkten 0,2 g 1-(Pyridyl-2′)-2, 3-dimethyl-5-pyrazolon pro kg und 0,3 g 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2, 3-dimethyl-5-pyrazolon pro kg die Temperatur nicht. Pyramidon entfieberte schon bei 0,05 g pro kg Kaninchen. 0,05 g 1-(5′-Dimethylaminopyridyl-2′)-2, 3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon pro kg zeigten sich völlig wirkungslos. Durch Methylierung der untersuchten 1-Pyridyl-3-methyl-5-pyrazolone tritt also im Gegensatz zur Methylierung des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons zum Antipyrin keine entsprechende Steigerung der antipyretischen Eigenschaften ein. Ebenso konnte durch Einführung von Dimethylaminogruppen in das 1-(Pyridyl-2′)-2, 3-dimethyl-5-pyrazolon die Wirkung des Pyramidons nicht erreicht werden.

---

[55]) E. Rohde in Heffters „Handbuch der experimentellen Pharmakologie“ (Bln. 1923), Bd. I, S. 1106.

Versuchsteil.

I. Abkömmlinge des 1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons.

2-Hydrazinopyridin (IV).

Das von Fargher und Furness[56]) angegebene Verfahren wurde in folgender Weise abgeändert. Die Abänderungen beziehen sich auf eine geringere Menge des verwandten Hydrazinhydrats und auf eine längere Erhitzungsdauer.

57 g 2-Chlorpyridin wurden mit 150 g Hydrazinhydrat 12 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Die nach dem Abkühlen erstarrte Masse wurde mit Aether ausgezogen. Der Rückstand wurde mit konz. Aetzkali alkalisiert und nochmals ausgeäthert. Die beiden vereinigten Aetherauszüge wurden nach dem Trocknen mit festem Aetzkali eingeengt und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Zunächst geht unverändertes Hydrazinhydrat über (Siedep. bei 26 mm 47°). Danach destillieren bei etwa 80° 1 g 2-Chlorpyridin und bei 140° 31 g 2-Hydrazinopyridin über. Dieses schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 46°. Farblose Nadeln, löslich in Benzol, Alkohol und Aether.

1-(Pyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon (V).

Die Kondensation des 2-Hydrazinopyridins mit Azetessigester wurde nach dem im DRP. 406212[57]) angegebenen Verfahren vorgenommen:

22 g 2-Hydrazinopyridin wurden unter Umschütteln mit 26 g frisch destilliertem Azetessigester versetzt, wobei die Temperatur auf etwa 100° anstieg. Dann wurde 4 Stunden im Oelbad auf 100° erhitzt. Das hellgelbe zähe Oel erstarrte nach mehrstündigem Stehen zu einem fast farblosen Kristallkuchen. Er wurde mit wenig Aether gewaschen und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 20 g. Farblose

[56]) Journ. Chem. Soc. **107**, 691 (1915).
[57]) Friedl. XIV, 1255.

Prismen, löslich in Chloroform, Benzol, Methanol, schwer löslich in Wasser, Ligroin und Petroläther. Die wässerige Lösung der Substanz gibt mit $FeCl_3$ eine dunkelblaue Färbung, die beim Kochen in Grünschwarz übergeht. In salzsaurer Lösung der Substanz entsteht mit Natriumnitrit eine Gelbfärbung. Auf Zugabe von Natriumazetatlösung fällt die gelbe Isonitrosoverbindung aus.

3,960 mg Substanz: 8,962 mg CO_2, 1,812 mg H_2O —
6,206 mg Substanz: 1,267 ccm N (770 mm, 22°)
$C_9H_9ON_3$ Ber. C 61,68 H 5,18 N 24,00
Gef. C 61,72 H 5,12 N 23,93

1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-4-isonitroso-5-pyrazolon (XIII).

In die gekühlte Lösung von 1,8 g 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (V) in 1 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Wasser wurde eine Lösung von 0,8 g Natriumnitrit in 2,5 ccm Wasser gegeben. Die ausgeschiedene Isonitrosoverbindung bildet, aus Eisessig umkristallisiert, gelbe Kristalle, die sich bei 214° zu bräunen beginnen und sich bei 230° zersetzen. Die Substanz ist löslich in Alkalien, schwer löslich in Alkohol, Aether und Wasser. Ausbeute 1,2 g.
5,436 mg Substanz: 1,2828 ccm N (24°, 759 mm)
$C_9H_8O_2N_4$ Ber. N 27,46 Gef. N 27,09

Methylierung des 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolons (V).

Ein Versuch, 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon nach dem von Havas, Grandmougin und Guyot[58]) für die Darstellung von Antipyrin angegebenen Verfahren zu methylieren, schlug fehl:

3,5 g Pyrazolon wurden mit 10 ccm Methanol, 1,5 g Dimethylsulfat, 1,2 g Aetzkali und 1,2 g Wasser eine Stunde gekocht. Dann wurden noch 1,5 g Dimethylsulfat in 10 ccm Methanol in die siedende Lösung eingetropft. Die erhaltene Lösung reagierte sauer und wurde nach dem Erkalten und Abfiltrieren von methylschwefelsaurem Kalium mit 0,4 g Aetzkali neutralisiert. Dabei schied sich weiteres methylschwefelsaures Kalium aus (zusammen 4,8 g). Das nach Filtrieren und Einengen hinterbleibende rote Oel konnte nicht kristallisiert oder im Vakuum destilliert werden.

Methylierung konnte aber in folgender Weise, wenn auch mit mäßiger Ausbeute, erreicht werden:

4,4 g 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon wurden mit 7,5 g Methyljodid und 5 ccm Methanol im Rohr zwei Stunden auf 100°

[58]) Chem.-Ztg. **37**, 812 (1913).

erhitzt. Beim Oeffnen des Rohres entwich ein brennbares Gas, das anscheinend durch teilweise Zersetzung des Ausgangsmaterials entstanden war. Die Reaktionsmasse erstarrte nach dem Abdunsten des Alkohols zu einem Kristallbrei, der aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeute 1,8 g weiße Nadeln, die bei 195—196° unter Gasentwicklung schmelzen. Sie sind leicht löslich in Wasser, die Lösung reagiert neutral, schwer löslich in Methanol, unlöslich in Aether. Silbernitrat fällt aus der wässerigen Lösung sofort Jodsilber aus. Beim gelinden Erwärmen mit Natronlauge zersetzt sich die Verbindung unter Abscheidung eines roten Harzes. Das Filtrat gibt mit Silbernitrat und Salpetersäure eine Fällung von Jodsilber.

Die Analysen deuten auf die Zusammensetzung $C_{11}H_{14}ON_3J$.

I. 2,215 mg Substanz: 3,224 mg CO_2, 0,873 mg H_2O. —
0,2111 g Substanz: 0,1510 g AgJ.

II. 3,192 mg Substanz: 4,671 mg CO_2, 1,309 mg H_2O. —
0,2075 g Substanz: 0,1481 g AgJ.

$C_{11}H_{14}ON_3J$	Ber.	C 39,87	H 4,26	J 38,34
	Gef.	I. C 39,70	H 4,41	J 38,67
		II. C 39,91	H 4,59	J 38,58

Erhitzt man die erhaltene Verbindung im Vakuum (14 mm) auf 210° (Oelbadtemperatur), so schmilzt sie unter Gasentwicklung. Das Destillat wurde zuerst durch verdünnte Natronlauge, dann durch Pyridin geleitet. In der Natronlauge wurden nur Spuren Jod (als AgJ) nachgewiesen, während aus dem vorgelegten Pyridin durch Salpetersäure und Silbernitrat etwa 20 % des in der Substanz vorhandenen Jods als AgJ ausgefällt wurden (aus 0,61 g $C_{11}H_{14}ON_3J$: Ber. 0,43 g AgJ, Gef. 0,08 g AgJ). Demnach verläuft die Zersetzung der Verbindung $C_{11}H_{14}ON_3J$ beim Schmelzen unter Abgabe von Methyljodid.

Ueber die dabei auftretende Reaktion gab folgender Versuch Aufschluß:

1,8 g Jodmethylat wurden im Vakuum (14 mm) bis zum Aufhören des Schäumens auf 210° (Oelbadtemperatur), d. h. etwa eine Viertelstunde, erhitzt. Der farblose Rückstand erstarrte zu Kristallen, die in Wasser gelöst wurden. Dann wurde mit konz. Natronlauge alkalisiert, mit Benzol (oder Chloroform) ausgeschüttelt, die benzolische Lösung mit Aetzkali getrocknet und eingeengt, wobei die neue Verbindung in Form farbloser Prismen ausfiel. Ausbeute 67 % d. Th. Schmelzpunkt 119°; beim weiteren Erhitzen bis 250° tritt keine Zersetzung ein. Sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Benzol und Chloroform, schwer löslich in Aether und Petroläther. Konzentrierte Alkalilauge, nicht aber Ammoniak, fällt die Substanz aus der wässerigen Lösung. Die wässerige Lösung wird durch Ferri-

chlorid braunrot gefärbt. Bei Zugabe von Natriumnitrit zur verdünnt salzsauren Lösung der Verbindung beobachtet man Grünfärbung. Gibt man Natriumnitrit zu einer konzentrierten Lösung der Substanz in Salzsäure, so fällt ein grüner, schwer löslicher Niederschlag aus, der sehr unbeständig ist und sich unter der Lösung schon in wenigen Minuten in ein rotes Oel verwandelt. Diese Eigenschaften deuten darauf hin, daß in der Verbindung vom Schmelzpunkt 119° ein Antipyrinanalogon des Pyridins (XV) vorliegt. Die Annahme findet Bestätigung in der Analyse.

3,242 mg Substanz: 7,499 mg CO_2, 1,717 mg H_2O. —
5,609 mg Substanz: 1,078 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{10}H_{11}ON_3$ Ber. C 63,46 H 5,86 N 22,22
Gef. C 63,08 H 6,01 N 22,10

Eine Methoxylbestimmung nach Zeisel zeigte nach zwei Stunden Reaktionsdauer nur eine ganz schwache Trübung der vorgelegten Silbernitratlösung, während die isomere Verbindung (XVII) 16,40% OCH_3 enthalten müßte.

1-(Pyridyl-2')-3,4-dimethyl-5-pyrazolon (XVI).

7,5 g 2-Hydrazinopyridin und 9,8 g Methylazetessigester[59]) wurden vermischt, wobei Erwärmung auftrat, und dann im Oelbad 2 Stunden auf 120 –130° erhitzt. Der nach Erkalten erstarrte Kristallkuchen wurde zerkleinert, mit Aether gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 130°, löslich in Benzol und Aether, schwer löslich in Wasser. Die Substanz gibt mit Ferrichlorid in wässeriger Lösung eine dunkelblaue Färbung, die beim Kochen sofort, in der Kälte langsamer, in Hellbraun umschlägt. Es scheidet sich dann ein hellbrauner Niederschlag aus. Mit salpetriger Säure gibt die salzsaure Lösung der Substanz keine Färbung.

2,995 mg Substanz: 7,000 mg CO_2, 1,646 mg H_2O. —
$C_{10}H_{11}ON_3$ Ber. C 63,46 H 5,86
Gef. C 63,74 H 6,15

II. Abkömmlinge des 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolons (VI).

1-(5'-Nitropyridil-2')-3-methyl-5-pyrazolon (VI) wurde nach der Methode von Räth[60]) hergestellt durch Umsetzung von 2-Chlor-5-nitropyridin mit Hydrazinhydrat und Kondensation des gebildeten

[59]) Hergestellt nach Grandmougin, Havas und Guyot, Chem.-Ztg. **37**, 812 (1913).
[60]) Dissertation Schiffmann, Berlin 1925. S. auch Räth, A. **496**, 95 (1932).

2-Hydrazino-5-nitropyridins mit Azetessigester. Nach Umkristallisation aus Eisessig schmilzt die Substanz bei 272°, nachdem schon von 240° an Dunkelfärbung eintritt. Das Pyrazolon ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Es ist löslich in Mineralsäuren und Alkalien. Mit Ferrichlorid entsteht in salzsaurer Lösung eine schwache, kochbeständige Braunfärbung. Beim Versetzen der salzsauren Lösung des Pyrazolons mit Natriumnitrit färbt sie sich rötlichgelb, es scheidet sich bald die hellgelbe Isonitrosoverbindung aus.

3,112 mg Substanz: 5,646 mg CO_2, 0,960 mg H_2O.

$C_9H_8O_3N_4$ Ber. C 49,10 H 3,63
Gef. C 49,23 H 3,44

Fügt man zur Aufschlämmung des Pyrazolons in Alkohol alkoholische Kalilauge, so geht die ursprünglich gelbe Verbindung in das rote Kaliumsalz über, das aus Methanol umkristallisiert wurde. Es löst sich in Wasser mit dunkelroter Farbe und schmilzt bis 290° nicht.

1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-4-isonitroso-5-pyrazolon (XIX).

In eine Aufschlämmung von 2,2 g 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon in 5 ccm Wasser und 1 ccm konz. Salzsäure wurde eine Lösung von 0,8 g Natriumnitrit in 2,5 ccm Wasser gegeben. Die gebildete hellgelbe Verbindung wurde abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Sie färbt sich bei 210° dunkel und schmilzt bei 219° unter Zersetzung. Ausbeute 2,3 g. In wässerigem Alkali ist sie mit roter Farbe löslich. Schwer löslich in Benzol, Alkohol und Wasser.

0,1244 g Substanz: 24,70 ccm n/10 H_2SO_4 (Kjeldahl nach Milbau)
$C_9H_9O_4N_5$ Ber. N 28,12 Gef. N 27,81.

1-(5'-Nitropyridyl-2')-3,4-dimethyl-5-pyrazolon (XXII).

1,5 g 2-Hydrazino-5-nitropyridin wurden mit 1,4 g Methylazetessigester vermischt. Die Reaktion setzte unter Selbsterwärmung ein. Nach halbstündigem Erhitzen im Vakuum auf 120° und Abkühlen wurde aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nädelchen vom Schmelzpunkt 251°. Löslich in Alkalien, Mineralsäuren und Eisessig. Ausbeute 1,3 g. Die salzsaure Lösung der Substanz gibt in der Kälte mit Ferrichlorid eine schwache Braunfärbung, mit Natriumnitrit dagegen keine Färbung.

3,654 mg Substanz: 6,812 mg CO_2 1,151 mg H_2O. —

6,430 mg Substanz: 1,3387 ccm N (22°, 755 mm).

$C_{10}H_{10}N_4O_3$ Ber. C 51,26 H 4,31 N 23,92
Gef. C 50,84 H 4,44 N 24,10.

Methylierung des 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolons (VI).

In die siedende Lösung von 6,6 g 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon und 1,2 g Aetznatron in 1,2 ccm Wasser[61]) und 300 ccm Methanol wurde eine Mischung von 4,5 g Dimethylsulfat und 20 ccm Methanol eingetropft. Da hierbei die ursprünglich dunkelrote Farbe der Lösung in Gelb überging, die Lösung saure Reaktion annahm und sich unverändertes Pyrazolon ausschied, wurden nach 10 Minuten unter ständigem Weiterkochen noch 0.8 g Aetznatron in 0,8 ccm Wasser zugesetzt und 2,8 g Dimethylsulfat in 20 ccm Methanol eingetropft. Nach weiteren 10 Minuten wurden noch 0,4 g Aetznatron in 0,4 ccm Wasser und dann tropfenweise 1,5 g Dimethylsulfat in 20 ccm Methanol zugegeben. Nach dem Abkühlen wurde vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial (0,9 g) abfiltriert, eingeengt, mit Wasser versetzt, um das methylschwefelsaure Natrium zu lösen, und filtriert. Die Fällung ist das rohe Methylierungsprodukt. Eine kleine Menge wurde noch aus dem Filtrat durch Alkalisieren gewonnen. Das Rohprodukt wurde mit verdünnter Natronlauge gewaschen, um nicht methyliertes Pyrazolon zu entfernen. Aus dem alkalischen Filtrat wurden durch Ansäuern mit verdünnter Essigsäure noch 0,5 g Ausgangsmaterial ausgefällt. Zur Trennung der beiden Isomeren wurde das Methylierungsprodukt mit Ligroin ausgekocht, wobei ein Teil in Lösung ging. Der nicht gelöste Anteil ergab beim Umkristallisieren aus wässerigem Methanol 1,9 g goldgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 176°. Die in heißem Ligroin lösliche Substanz wurde durch Umkristallisation aus viel Wasser gereinigt, wobei 2,8 g farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 148° erhalten wurden.

Die Analysen beider Substanzen deuten auf Monomethylierungsprodukte des 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolons:

Substanz vom Schmelzpunkt 176°:

3,503 mg Substanz: 6,647 mg CO_2, 1,475 mg H_2O. —
5,325 mg Substanz: 1,090 ccm N (18°, 759 mm).

$C_{10}H_{10}O_3N_4$	Ber.	C 51,26	H 4,31	N 23,92
	Gef.	C 51,75	H 4,71	N 23,98.

Eine Zeiselbestimmung verlief negativ (zwei Stunden Reaktionsdauer).

[61]) Wendet man von Anfang an mehr Wasser und Alkali an, so erhält man, wohl unter Aufsprengung des Moleküls, geringere Ausbeuten an Methylierungsprodukten.

Substanz vom Schmelzpunkt 148°:

3,693 mg Substanz: 7,009 mg CO_2, 1,324 mg H_2O. —
4,633 mg Substanz: 0,9604 ccm N (20°, 765 mm). —
0,1721 g Substanz: 0,1744 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{10}H_{10}O_3N_4$	Ber. C 51,26	H 4,31	N 23,92	OCH_3 13,25
	Gef. C 51,76	H 4,01	N 24,31	OCH_3 13,39

Beide Verbindungen sind in Wasser schwer löslich; die Substanz vom Schmelzpunkt 176° löst sich etwas mehr als die niedriger schmelzende. Die Verbindung vom Schmelzpunkt 176° ist unlöslich in Ligroin, mäßig löslich in Methanol, löslich in Chloroform. Die Verbindung vom Schmelzpunkt 148° ist löslich in Chloroform, heißem Ligroin, wenig löslich in Alkohol. Sie gibt mit Ferrichlorid in salzsaurer Lösung erst beim Kochen eine schwache Braunfärbung, während die Substanz vom Schmelzpunkt 176° schon in der Kälte mit Ferrichlorid eine hellbraune bis rotbraune Färbung zeigt. Die salzsaure Lösung der Substanz vom Schmelzpunkt 148° liefert mit Natriumnitrit keine Nitrosoverbindung. Dagegen läßt sich durch Umsetzung der salzsauren Lösung der Substanz vom Schmelzpunkt 176° mit Natriumnitrit unter Kühlung mit Eiskochsalzmischung eine grüne Nitrosoverbindung isolieren. Bei gewöhnlicher Temperatur zersetzt sie sich sofort in der Lösung unter Abscheidung eines roten Harzes.

Da sich das auf anderem Wege hergestellte 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3,4-dimethyl-5-pyrazolon (XXII) von diesen beiden Substanzen unterschied, konnte auf Grund der angeführten Reaktionen und der Methoxylbestimmungen nach Zeisel gefolgert werden, daß die bei 176° schmelzende Verbindung als 1-(5'-Nitropyridyl-2')-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXI), die bei 148° schmelzende Substanz als 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-methoxypyrazol (XXIII) aufzufassen ist.

Umwandlung von 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-methoxypyrazol (XXIII) in 1-(5-Nitropyridyl-2')-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXI).

4 g 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-methoxypyrazol (Schmelzp. 148°) wurden mit 6 g Methyljodid und 4 ccm Aether in einem kurzen Bombenrohr 7 Stunden auf 100° erhitzt. Der Röhreninhalt wurde nach Abdunsten von Aether und Jodmethyl aus wässerigem Methanol umkristallisiert und ergab 2,9 g goldgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 176°, die sich mit dem durch direkte Methylierung von 1-(5'-Nitropyridyl-2')-3-methyl-5-pyrazolon erhaltenen 1-(5'-Nitropyridyl-2')-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXI) als identisch erwiesen. Bei

Wiederholung des Versuches wurde neben der annähernd gleichen Menge Verbindung vom Schmelzpunkt 176° wie oben noch etwas unverändertes Ausgangsmaterial (Schmelzp. 148°) erhalten.

1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-4-nitroso-5-pyrazolon.

Eine Lösung von 0,4 g 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon in 2 ccm konz. Salzsäure wurde bei −10° tropfenweise mit 0,1 g Natriumnitrit in 2 ccm Wasser versetzt. Die Lösung färbte sich erst bräunlich, dann hellgrün. Gleichzeitig fiel ein ockergelber Niederschlag aus, der durch Ausschütteln mit Chloroform, Trocknen der grünen Lösung mit Natriumsulfat und Abdunsten bei Zimmertemperatur im Vakuum in grüne Kristalle[62]) übergeführt wurde. Die Lösung der Nitrosoverbindung in Chloroform ist gegen Wärme empfindlich. Beim Einengen unter gewöhnlichem Druck bleibt ein bräunliches, nach Blausäure riechendes Oel zurück. Die feste Nitrosoverbindung dagegen ist an der Luft beständig und zersetzt sich erst bei etwa 180°. Auf eine Analyse wurde wegen zu geringer Substanzmenge verzichtet.

1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXIV).

4 g 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXI) wurden mit 7 ccm konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) vorsichtig erwärmt, wobei zuerst Rotfärbung, dann bei etwa 50° plötzlich starke Entwicklung von Stickoxyden eintrat. Nach Beendigung der Reaktion wurde sofort auf 0° gekühlt und mit Wasser verdünnt. Das dabei ausgefallene Nitrierungsprodukt wurde aus Eisessig umkristallisiert und bildet schwach gelbliche Prismen. Beim Erhitzen verfärbt sich die Substanz von 200° an und zersetzt sich vollständig unter Gasentwicklung bei 255°. Ausbeute 3,3 g. Sie ist unlöslich in Wasser und Alkohol, ziemlich schwer löslich in Mineralsäuren und Eisessig. Beim Erwärmen mit Natronlauge, in der sich die Substanz nicht löst, tritt Rotfärbung ein. Bei Zugabe von Brom zur Eisessiglösung der Substanz tritt keine Entfärbung ein, so daß analog der Reaktion beim Antipyrin[63]) die Nitrogruppe in 4-Stellung des Pyrazolonringes eingetreten sein muß.

4,544 mg Substanz: 0,9770 ccm N (21°, 759 mm)

$C_{10}H_9N_5O_5$ Ber. 25,09% N; Gef. 24,93% N.

---

[62]) Auch Nitrosoantipyrin zeigt zwei verschiedene Färbungen (Rossi und Benzi, C. 1932, II, 3242).

[63]) Knorr, A. **238**, 214 (1887).

1-(5'-Aminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon (XXV).

5,6 g 1-(5'-Nitropyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXIV), in 15 ccm konz. Salzsäure aufgeschlämmt, wurden unter Kühlung und Rühren portionsweise mit 30 g Zinnchlorür in 20 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach ½stündigem Stehen wurde unter Stickstoff im Vakuum zur Trockne eingeengt, mit Wasser aufgenommen und mit Schwefelwasserstoff entzinnt. Das abfiltrierte Zinnsulfid wurde mehrmals mit Wasser ausgekocht, da es den Hauptteil der Diaminoverbindung adsorbiert enthielt. Das Diamin wurde durch Einengen der vereinten Filtrate auf etwa 50 ccm, Alkalisieren mit konz. Natronlauge, Ausschütteln mit Chloroform, Abdunsten der mit Kaliumkarbonat getrockneten Lösung und Umkristallisation aus Benzol isoliert. Farblose derbe Nadeln vom Schmelzpunkt 134°. An der Luft beständig. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Benzol. Ausbeute 1,6 g. Die wässerige Lösung gibt in der Kälte mit Ferrichlorid eine blauviolette Färbung, die rasch nach Rot umschlägt. In salzsaurer Lösung entsteht mit Natriumnitrit eine goldgelbe Diazolösung, die mit Resorcin einen rotbraunen Farbstoff liefert.

3,148 mg Substanz: 6,125 mg CO_2, 1,650 mg H_2O.

$C_{10}H_{13}ON_5$ Ber. C 54,76 H 5,98
Gef. C 53,07 H 5,86

1-(5'-Benzalaminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-benzalamino-5-pyrazolon (XXVI).

Eine Aufschlämmung von 1,4 g 1-(5-Nitropyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXIV) in 10 ccm 50proz. Essigsäure und 5 ccm Methanol wurde mit 5 g Zinkstaub unter gelindem Erwärmen reduziert. Als alle Dinitroverbindung gelöst war, wurde in eine Lösung von 1,1 g Benzaldehyd in 1 ccm Methanol filtriert, worauf nach kurzem Stehen die Benzalverbindung in langen Nadeln ausfiel. Durch Umkristallisieren aus Ligroin wurden 0,9 g hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 171° erhalten.

5,631 mg Substanz: 0,8585 ccm N (22°, 762 mm).
$C_{24}H_{21}N_5O$ Ber. N 18,21; Gef. N 17,74.

1-(5'-Dimethylaminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon (XXVII).

Die Methylierung des 1-(5'-Aminopyridyl-2')-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons (XXV) erfolgte entsprechend der Darstellung

von Pyramidon nach DRP. 360423[64]), da Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat und Jodmethyl erfolglos waren.

0,4 g der Aminoverbindung XXV wurden mit 0,3 g 90proz. Ameisensäure und 1 g 40proz. wässeriger Formaldehydlösung eine Stunde auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Die entstandene dicke braune Flüssigkeit wurde mit konz. Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Kaliumkarbonat und Einengen blieb ein braunes übelriechendes Oel zurück, das auf Zusatz von Petroläther erstarrte. Nach Umkristallisation aus viel Benzol oder Petroläther farblose zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 135°. Die wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid violette Färbung, die rasch nach braun umschlägt. Die Substanz ist löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Benzol und Essigester, sehr schwer löslich in Aether, Petroläther und Ligroin. Ausbeute 0,2 g.

I. 2,465 mg Substanz: 5,555 mg CO_2, 1,665 mg H_2O.—
II. 2,692 mg Substanz: 6,030 mg CO_2, 1,795 mg H_2O. —
1,963 mg Substanz: 0,420 ccm N (22°, 776 mm)

$C_{14}H_{21}ON_5$	Ber.	C 61,05	H 7,69	N 25,45
	Gef. I.	C 61,46	H 7,56	N 25,28
	II.	C 61,32	H 7,49	

III. Abkömmlinge des 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolons (X).

2-Chlor-5-hydrazinopyridin.

Die Darstellung des 2-Chlor-5-hydrazinopyridins erfolgte nach der in der Dissertation Schiffmann[65]) angegebenen Weise, mit der Abänderung, daß das Reaktionsprodukt nicht ausgeäthert, sondern durch Alkali gefällt wurde.

64 g 2-Chlor-5-aminopyridin, in 500 ccm konz. Salzsäure gelöst, wurden mit 36 g Natriumnitrit in 200 ccm Wasser diazotiert. Die Diazolösung wurde in eine gekühlte Lösung von 350 g Zinnchlorür in 250 ccm konz. Salzsäure eingerührt, nach halbstündigem Stehen mit Wasser auf das Doppelte verdünnt, elektrolytisch entzinnt, unter Kohlensäure im Vakuum auf etwa 75 ccm eingeengt, mit konz. Natronlauge stark alkalisiert und das abgeschiedene 2-Chlor-5-hydrazinopyridin aus Wasser umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 129—130°. Ausbeute 50 g.

---

[64]) Friedl. XIV, 1251; Beispiel 2.
[65]) Dissertation Schiffmann, Berlin 1925. S. auch Pieroni, C. 1926, I, 672.

5,048 mg Substanz: 1,235 ccm N (16°, 765 mm).—
0,1980 g Substanz: 0,1994 g AgCl

$C_5H_6N_3Cl$ Ber. N 29,26 Cl 24,59
Gef. N 29,09 Cl 24,91

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X).

Das 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X) wurde in der von Räth[66]) angegebenen Weise durch Kondensation von 2-Chlor-5-hydrazinopyridin mit Azetessigester dargestellt und aus Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt 158—160° [67]). Löslich in Aethylalkohol, schwerer in Methanol und Wasser. In salzsaurer Lösung entsteht mit Ferrichlorid eine bräunlich rote, kochbeständige Färbung, mit Natriumnitrit tritt Gelbfärbung ein; es scheidet sich rasch die gelbe Isonitrosoverbindung ab.

6,855 mg Substanz: 1,166 ccm N (16°, 766 mm).
0,1745 g Substanz: 0,1182 g AgCl.

$C_9H_8ON_3Cl$ Ber. N 20,09 Cl 16,95
Gef. N 20,25 Cl 16,76

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-4-isonitroso-5-pyrazolon (XXVIII).

1,2 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X) in 0,5 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Wasser aufgeschlämmt, wurden unter Kühlung mit 0,4 g Natriumnitrit in 2,5 ccm Wasser versetzt. Die Fällung wurde durch Lösen in heißem Alkohol und Wasserzusatz gereinigt. Goldgelbe Kristalle, die sich bei 175—177° unter Gasentwicklung zersetzen. Leicht löslich in Alkohol und Aether, schwer löslich in Wasser. Ausbeute 1 g.

0,1287 g Substanz: 21,30 ccm n/10 H_2SO_4 (Kjeldahl nach Milbau).
$C_9H_7O_2N_4Cl$ Ber. N 23,49; Gef. N 23,19.

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3,4-dimethyl-5-pyrazolon (XXX).

2,9 g 2-Chlor-5-hydrazinopyridin wurden mit 2,9 g Methylazetessigester vermischt, wobei die Masse unter Erwärmung zusammenschmolz. Dann wurde im Vakuum langsam auf 140° erhitzt. Nach einer Stunde ließ man erkalten, löste zur Abtrennung von Schmieren in verdünnter Natronlauge, filtrierte und fällte mit verdünnter Essigsäure wieder aus. Zur besonderen Reinigung wurde mehrmals aus

[66]) C. 1928, II, 1720.
[67]) Dagegen gibt Pieroni (C. 1927, I, 3003) den Schmelzpunkt 175° an.

Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 194°. Löslich in Alkohol, schwer löslich in Chloroform, Benzol und Wasser. Ausbeute 1,7 g. Mit Eisenchlorid zeigt die salzsaure Lösung der Substanz erst beim Kochen eine hellbraune Färbung. Die salzsaure Lösung der Substanz gibt mit Natriumnitrit keine Nitrosoverbindung.

0,1674 g Substanz: 0,1092 g AgCl.-
0,1307 g Substanz: 20,25 ccm N (14°, 777 mm).

$C_{10}H_{10}ON_3Cl$ Ber. N 18,80 Cl 15,86
Gef. N 18,84 Cl 16,14

Methylierung des 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolons (X).

In die siedende Lösung von 21 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolon (X) und 4 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Methanol und 40 ccm Wasser wurde langsam eine Mischung von 14 g Dimethylsulfat und 10 g Methanol eingetropft. Danach wurde stark eingeengt, mit konz. Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Kaliumkarbonat getrocknete Chloroformlösung hinterließ beim Einengen das rohe Methylierungsprodukt. Es wurde mit Ligroin ausgekocht, wobei ein großer Teil in Lösung ging. Die mit Ligroin abgetrennte Substanz wurde zur Reinigung aus viel Wasser umkristallisiert, wobei 6,7 g farblose seidige Nadeln vom Schmelzpunkt 125° erhalten wurden. Die Verbindung ist löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform und heißem Ligroin, sehr schwer löslich in Wasser.

Der in Ligroin unlösliche Rückstand wurde mehrere Male aus wenig Wasser umkristallisiert. Es hinterblieben derbe farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 145°. Auch beim Einengen der wässerigen Mutterlauge der Substanz vom Schmelzpunkt 125° ließen sich noch geringe Mengen der Verbindung vom Schmelzpunkt 145° isolieren (Gesamtausbeute 3,3 g). Sie ist löslich in Alkohol und Chloroform, ziemlich löslich in Wasser, schwer löslich in Aether und Benzol, fast unlöslich in Ligroin. Sie gibt mit Ferrichlorid in wässeriger Lösung eine Braunfärbung, nach dem Kochen der Lösung scheidet sich ein ockergelber Niederschlag aus. In salzsaurer Lösung entsteht mit Natriumnitrit eine Grünfärbung. Die Nitrosoverbindung zersetzt sich rasch unter Abscheidung eines roten Oels. Die salzsaure Lösung der Substanz vom Schmelzpunkt 125° zeigt mit Ferrichlorid erst beim Kochen eine leichte Braunfärbung. Mit salpetriger Säure reagiert sie nicht.

Nach den Analysen sind beide Verbindungen Monomethylierungsprodukte des 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-pyrazolons. Methoxylbestimmung nach Zeisel verlief bei der Substanz vom Schmelzpunkt

145° negativ (2 Stunden Reaktionsdauer). Die Verbindung vom Schmelzpunkt 125° ergab 13,51 % Methoxyl (ber. 13,88 %):

Substanz vom Schmelzpunkt 145°:

5,264 mg Substanz: 0,8398 ccm N (18°, 760 mm). —
5,203 mg Substanz: 3,301 mg AgCl.

$C_{10}H_{10}ON_3Cl$ Ber. N 18,80 Cl 15,86
Gef. N 18,72 Cl 15,69

Substanz vom Schmelzpunkt 125°:

0,1513 g Substanz: 23,9 ccm N (15°, 773 mm). —
0,1730 g Substanz: 0,1118 g AgCl. —
0,1844 g Substanz: 0,1885 AgJ (Methoxylbestimmung nach Zeisel).

$C_{10}H_{10}ON_3Cl$ Ber. N 18,80 Cl 15,86 OCH_3 13,88
Gef. N 19,04 Cl 15,99 OCH_3 13,51

Da beide Verbindungen mit dem auf andere Weise hergestellten 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3,4-dimethyl-5-pyrazolon (XXX) nicht identisch sind, ist auf Grund ihrer Eigenschaften und der Methoxylbestimmungen nach Zeisel die Verbindung vom Schmelzpunkt 145° als 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXIX) und die Verbindung vom Schmelzpunkt 125° als 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-methoxypyrazol (XXXI) anzusehen.

Jodmethylat des 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-methoxypyrazols (XXXII).

2,2 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-3-methyl-5-methoxypyrazol (XXXI) wurden im Bombenrohr mit 5 g Jodmethyl und 10 ccm Aether 24 Stunden auf 90° erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde aus Alkohol und dann aus Wasser umkristallisiert, wobei 1 g hellgelbe zu Drusen vereinigte Nädelchen vom Schmelzpunkt 175° (unter Zersetzung) erhalten wurden. Als Nebenprodukt blieb ein brauner amorpher unlöslicher Rückstand. Die Substanz vom Schmelzpunkt 175° ist schwer löslich in Alkohol und Wasser, unlöslich in Ligroin. Kalte konz. Schwefelsäure spaltet Jod ab. Beim Erhitzen im Vakuum zersetzt sie sich langsam zwischen 140° und 200° Oelbadtemperatur.

0,1504 g Substanz: 0,1537 g (AgJ + AgCl).

$C_{11}H_{13}ON_3ClJ$ Ber. Cl 9,70 J 34,73
Gef. Cl 9,58 J 34,30

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXXIII).

1,4 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (XXIX) wurden in 3 ccm konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) gelöst. Auf

Zusatz von 1 ccm konz. Schwefelsäure trat Erwärmung und Stickoxydentwicklung ein. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisierte die Nitroverbindung aus. Nach Umkristallisation aus Wasser farblose Quadern vom Schmelzpunkt 220°. Schwer löslich in Benzol, Chloroform und Mineralsäuren, aus Wasser und aus Eisessig umkristallisierbar. Ausbeute 1,3 g.

4,986 mg Substanz: 2,709 mg AgCl

$C_{10}H_9O_3N_4Cl$ Ber. Cl 13,20
Gef. Cl 13,44

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon (XXXIV).

1 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXXIII) wurde in 20 ccm 50proz. Essigsäure mit 3 g Zinkstaub unter Kühlung reduziert. Nach Beendigung der rasch verlaufenden Reaktion wurde schwach alkalisiert und vom Zinkhydroxyd und unverbrauchtem Zink abfiltriert. Beim starken Alkalisieren schied sich das Amin ab. Es wurde mit Benzol ausgeschüttelt, die mit Kaliumkarbonat getrocknete Lösung eingeengt und das Amin mit Ligroin ausgefällt. Aus Benzol-Ligroin farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 110—111°. Löslich in Wasser, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Aether, Petroläther und Ligroin. Ausbeute 0,5 g. Die Substanz gibt mit Eisenchlorid in wässeriger Lösung eine karminrote Färbung, die beim Kochen in Hellgelb übergeht.

4,008 mg Substanz: 2,400 mg AgCl.—
2,555 mg Substanz: 0,509 ccm N (22°, 758 mm)

$C_{10}H_{11}ON_4Cl$ Ber. Cl 14,86 N 23,49
Gef. Cl 14,81 N 22,99

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-benzalamino-5-pyrazolon (XXXV).

0,7 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolon (XXXIII) wurden in 5 ccm 50proz. Essigsäure und 2,5 g Methanol unter Kühlung mit 4 g Zinkstaub reduziert. Beim Filtrieren der Lösung in eine Mischung von 0,6 g Benzaldehyd und 1 ccm Methanol kristallisierte sofort die Benzalverbindung in langen Nadeln aus. Aus wässerigem Methanol farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 175°. Löslich in Methanol, schwer löslich in Wasser. Ausbeute 0,5 g.

5,639 mg Substanz: 0,824 ccm N (21°, 756 mm)

$C_{17}H_{15}ON_4Cl$ Ber. N 17,16 Gef. N 16,88

1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon (XXXVI).

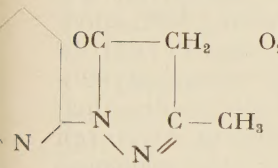
0,2 g 1-(2'-Chlorpyridyl-5')-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon (XXXIV) wurden mit 0,1 g 90proz. Ameisensäure und 0,4 g 40proz. wässeriger Formaldehydlösung eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde mit Natronlauge stark alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der Chloroformlösung wurde mit Ligroin gefällt und das Rohprodukt aus Ligroin-Chloroform umkristallisiert. Derbe, farblose, zu Sternen vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 160—162°. Löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, mäßig löslich in Benzol, schwer löslich in Aether, Ligroin und Petroläther. Ausbeute 0,1 g.

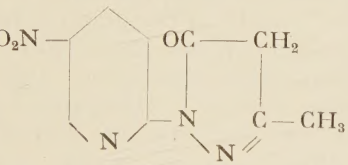
0,808 mg Substanz: 0,450 mg AgCl

$C_{12}H_{15}ON_4Cl$ Ber. Cl 13,30 Gef. Cl 13,78

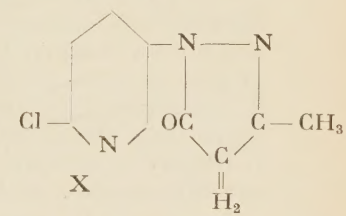
Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurden 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon und die drei 1-Pyridyl-3-methyl-5-pyrazolone in bezug auf





VI



X

chemische Eigenschaften und antipyretische Wirkung miteinander verglichen. Es ergab sich folgendes:

1. Gegen salpetrige Säure verhalten sich 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (V), 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (VI) und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-pyrazolon (X) wie 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, es entstehen gelbe Isonitrosoverbindungen.

2. Bei der Methylierung zeigten sich Unterschiede zwischen den Pyrazolonen der Pyridinreihe und dem 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon. Jodmethyl methyliert 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (V) am Pyrazolkern in 2-Stellung. Gleichzeitig erfolgte Anlagerung von Jodmethyl an den Pyridinstickstoff. Die gebildete Pyridiniumverbindung ließ sich durch Erhitzen im Vakuum in Jodmethyl und 1-(Pyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon spalten. 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (VI) und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-pyrazolon (X) konnten im Gegensatz zum 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (V) mit Dimethylsulfat und wässerig-alkoholischer Natronlauge methyliert werden. Die Reaktion verlief aber insofern abweichend von der Antipyrindarstellung, als in beiden Fällen die Methylierung vorwiegend am Sauerstoffatom des Pyrazolkernes erfolgte, während nur ein geringer Teil der Methylierungsprodukte aus stickstoffmethylierten Pyrazolonen bestand.

3. 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-methoxypyrazol konnte durch Erhitzen mit Jodmethyl zum 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon isomerisiert werden, ähnlich wie 1-Phenyl-3-methyl-5-methoxypyrazol mit Jodmethyl in Antipyrin überführbar ist. Dagegen ließ sich diese Reaktion auf 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-methoxypyrazol nicht anwenden, es entstand ein Jodmethylat, welches sich bei Versuchen, das Jodmethyl abzuspalten, vollkommen zersetzte.

4. Zur Konstitutionsaufklärung der Methylierungsprodukte der Pyridyl-pyrazolone wurden 1-(Pyridyl-2′)-3,4-dimethyl-5-pyrazolon, 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3,4-dimethyl-5-pyrazolon und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3,4-dimethyl-5-pyrazolon durch Kondensation der betreffenden Hydrazine mit Methylazetessigester hergestellt.

5. 1-(Pyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon, 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon und 1-(2′-Chlorpyridyl-5)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon ähneln in bezug auf Wasserlöslichkeit und Verhalten gegen salpetrige Säure dem Antipyrin. 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon ließen sich wie Antipyrin am Pyrazolkern nitrieren (1-(Pyridyl-2′)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon wurde aus Substanzmangel auf Nitrierbarkeit nicht geprüft).

6. Durch Reduktion und Methylierung der im Pyrazolkern nitrierten Pyrazolone wurden 1-(5′-Dimethylaminopyridyl-2′)-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon hergestellt, welche durch ihre Konstitution dem Pyramidon vergleichbar sind.

7. Versuche am fiebernden Kaninchen zeigten, daß 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (V), 1-(5′-Nitropyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon (VI) und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-pyrazolon (X) dem 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon in der antipyretischen Wirkung überlegen sind. Methylierung am Pyrazolkern in 2-Stellung verbesserten beim 1-(Pyridyl-2′)-3-methyl-5-pyrazolon und 1-(2′-Chlorpyridyl-5′)-3-methyl-5-pyrazolon die entfiebernden Eigenschaften nicht in dem Maße wie die Methylierung des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons zum Antipyrin. 1-(5′-Dimethylaminopyridyl-2′)-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon zeigte sich dem Pyramidon unterlegen. Die untersuchten Verbindungen sind daher nicht imstande, Antipyrin oder Pyramidon zu ersetzen.

Diese Arbeit ist im Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. phil. Dr.-Ing. e. h. A. Binz ausgeführt worden.

Herrn Prof. Dr. Binz und Herrn Dr.-Ing. Hans Maier-Bode spreche ich für das wohlwollende Interesse und die weitgehende Unterstützung, die sie meiner Arbeit zuteil werden ließen, den besten Dank aus.

Lebenslauf.

Am 29. Juni 1909 wurde ich, Werner Backschat, als Sohn des Eisenbahnpraktikanten Emil Backschat zu Berlin-Steglitz geboren. Ich besuchte vom Oktober 1915 bis Oktober 1918 die Vorschule des Paulsen-Realgymnasiums zu Berlin-Steglitz und verließ das Realgymnasium am 13. September 1927 mit dem Reifezeugnis. Am 13. Oktober 1927 wurde ich bei der philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert und widmete mich dem Chemiestudium. Nachdem ich im Juli 1931 das Verbandsexamen bestanden hatte, war ich bis Februar 1933 mit der Ausführung meiner Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Binz am Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin beschäftigt.